

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES BISALBUMINEMIES HEREDITAIRES

(A Propos de la Première Observation Algérienne)

T H E S E

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 29 juin 1972

par

BENSENOUCI Kheira

née le 15 Octobre 1943 à Hussein-Dey - Alger

M E M B R E S D U J U R Y

M. SLIMANE-TALEB S Professeur d'Histologie et d'Embryologie

Président

M. GRANGAUD J P Maître de conférences, agrégé de Pédiatrie
et Puericulture

M^{me} BENABDALLAH S Maître de conférences, agrégée de Pédiatrie
et Puericulture

Juges

M. BELKHODJA A Professeur agrégé d'Hématologie

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES BISALBUMINEMIES HEREDITAIRES

(A Propos de la Première Observation Algérienne)

T H E S E

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 29 juin 1972

par

BENSENOUCI Kheira

née le 15 Octobre 1943 à Hussein-Dey - Alger

M E M B R E S D U J U R Y

M. SLIMANE-TALEB S Professeur d'Histologie et d'Embryologie

Président

M. GRANGAUD J P Maître de conférences, agrégé de Pédiatrie
et Puericulture

M^{me} BENABDALLAH S Maître de conférences, agrégée de Pédiatrie
et Puericulture

Juges

M. BELKHODJA A Professeur agrégé d'Hématologie

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES BISALBUMINEMIES HEREDITAIRES

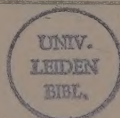
(A Propos de la Première Observation Algérienne)

THESE

pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement le 29 juin 1975
par

BENSENOUCI Khelil

née le 15 Octobre 1943 à Hussein-Dey - Alger



MEMBRES DU JURY

Président

M. SIMANT-TALES 2 Professeur d'Histologie et d'Embryologie

M. GRANDJEAN 1 2 Maître de conférences, agrégé de Pathologie

et Puericulture

Mme BENABDALLAH 2 Maître de conférences, agrégée de Pathologie

et Puericulture

M. BELKHODJA A Professeur agrégé d'Hématologie

Juges

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Je dedie cette thèse :

A la mémoire de mon père

Trop tôt arraché à notre affection
Qu'il me soit permis aujourd'hui de lui
rendre ce bien faible hommage et de dire
combien les mots sont vains pour exprimer
tout ce que je ressens pour lui d'admiration
et de reconnaissance.

Par son immense bonté, sa simplicité et son
dévouement inlassable vis à vis de ses amis
et de sa famille, sa vie a valeur d'exemple
pour tous ceux qui l'ont connus et principalement
pour ses enfants.

Du fait de l'immense amour dont il nous a entourés
sa disparition a été ressentie comme
une profonde blessure et son absence aujourd'hui
comme dans toutes les manifestations heureuses,
fait que nous n'en retirons qu'un bonheur
amputé de sa partie essentielle.

A ma mère

En faible témoignage de ma profonde
affection et de ma reconnaissance, pour
tous les sacrifices consentis pour moi.

A mon frère Boualem

Il a dignement remplacé mon père et
il reste pour moi un exemple de piété et
d'humilité.

A tous ~~mes~~ frères et sœurs

A mes neveux

A mes oncles et tantes

A mon mari, à mon fils Rechad

A toute ma famille

A tous mes amis

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SLIMANE TALEB

*Nous vous remercions du remarquable
enseignement que vous nous avez
donné au cours de nos études et
d'avoir bien voulu nous faire le grand
honneur de présider le jury de cette thèse.*

*Trouvez ici le temoignage de notre
gratitude et de notre très vive
admiration.*

A nos juges

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ GRANGAUD

Vous nous avez inspiré le sujet de cette thèse et avez veillé particulièrement à sa réalisation, ne nous ménageant ni votre temps, ni vos conseils.

Nous avons été marqué par votre enseignement brillant au lit du malade et par votre sens de l'humain.

Veuillez trouver ici, l'expression de notre amitié et de notre très respectueux attachement

Madame le professeur BENABDALLAH

Nous accueillant dans votre service
lors de nos stages d'externes, vous
avez toujours manifesté à notre egard
beaucoup d'attention.

C'est pour nous un grand plaisir
de vous voir sieger aujourd'hui
comme membre de jury de notre thèse

Soyez en vivement remerciée

Monsieur le professeur agrégé BELKHODJA

Nous avons déjà bénéficié de votre riche enseignement.

Vous avez bien voulu aujourd'hui siéger
au jury de notre thèse

Recevez nos remerciements et l'expression de notre
profonde reconnaissance

La soutenance de cette thèse inaugurale me procure la joie de dire ma reconnaissance à tous ceux qui, au long de mes études médicales, m'ont instruit, conseillé, encouragé.

Qu'il me soit tout d'abord permis d'associer dans un même sentiment de gratitude ceux qui ont guidé mes premiers pas en médecine.

Le Dr KECHAVARZ, dès mes premiers contacts avec l'Hôpital, m'a initié à ce que doit être le comportement du médecin au lit du malade. Sa grande expérience, sa conception du travail en équipe, son respect de l'humain m'ont profondément marqué. Je ne peux que bien imparfaitement lui témoigner ici on respectueux et filial attachement.

Mme CHARDONOT qui m'a aidé de ses conseils et de ses encouragements. J'ai pleine conscience de l'ampleur de ma dette de reconnaissance à son égard.

Tous mes maîtres de la Faculté et des Hôpitaux

Mr AUBERT L
 BENMILOU Kh
 CHIBANE S
Mme BENALLEGUE
Mr COLONNA
 TOUMI
 BOUDJELAB
 AIT OUYAHIA

qu'ils trouvent ici l'expression de ma gratitude.

Cette thèse n'a pu être menée à bien que dans la mesure
ou elle est le travail de toute une équipe.

C'est à tout le personnel de la clinique de Pédiatrie de
BENI-MESSOUS et en particulier au Dr BAKOURI

SEURNAY

LOUCIF que je tiens

à dire ma vive gratitude.

Je remercie également Mr IRUNBERRY, Mr ABBADI et toute l'équipe
de l'Immunochimie pour leur aide.

Que toute l'équipe de la Sûreté Nationale soit assurée de
ma profonde reconnaissance.

Je voudrais enfin, en cette circonstance dire ma fidèle et
cordiale sympathie à tous mes camarades de promotion.

INTRODUCTION -
--OOO--

-  REMIERE PARTIE -
-oOo-

I N T R O D U C T I O N

" Le terme de Bisalbuminémie est appliqué à une anomalie protéique héréditaire, présente chez des individus sains " (Stanbury -)

En pathologie, nous connaissons surtout l'hypoalbuminémie, observée au cours de certaines affections rénales en particulier, hépatiques graves ou cancéreuses.

De même, quelques rares observations d'analbuminémies ont été décrites (Irunberry n° 12).

Mais l'existence d'un doublement de la SerumAlbumine n'a été signalé que dans quelques familles Européennes et Américaines.

L'objet de cette thèse est double :

Rapporter d'abord, le premier cas algérien et probablement Africain de bisalbuminémie héréditaire

Apporter, ensuite, une modeste contribution à l'étude des bisalbuminémies.

PLAN DU TRAVAIL

NOTRE ETUDE SE DIVISERA EN TROIS PARTIES

- Dans la première, les données de la littérature concernant les bisalbuminemies seront analysées
- Dans la deuxième, nous rapporterons nos observations
- Enfin, la troisième partie sera consacrée aux commentaires.

Nous allons envisager, les connaissances actuelles se rapportant aux bisalbuminemies. Celles-ci ne peuvent etre bien comprises que dans la mesure ou les caractères biochimiques de la Serum Albumine normale, sont eux-memes bien connus.

I Caractères biochimiques de la Serum Albumine

Un rappel des propriétés physiques, chimiques, de la Synthèse et regulation et des methodes d'étude, de la Serum Albumine est donc necessaire. Il nous permettra d'envisager dans un deuxième temps les données concernant les bisalbuminemies.

- 1- Propriétés physiques

La Serum Albumine est le constituant majeur du complexe protéique, elle représente 55 à 60 % du taux des protéines seriques.

Elle est soluble dans l'eau, en milieu neutre et en l'absence de sels neutres, mais insoluble dans les solutions alcooliques de titre élevé.

Elle est obtenue assez facilement à l'etat cristallisé précipite par saturation au moyen de sulfate d'ammonium.

Elle coagule à la chaleur (70 - 90 °) à condition que la solution contienne des petites quantités de sels minéraux

Elle a un poids moléculaires élevé (65 à 66.000);un caractère .acide net :
point isoelectrique est aux environs de 4,7 .

Comme toutes les molécules proteiques,la présence dans sa molécule,de radi-
d'amino acides porteurs de fonctions acides ou basiques, contribue à conférer
scomposés en solution aqueuse un caractère amphotère.

Au point isoelectrique, l'albumine est électriquement neutre. Ce point dé-
de la teneur en sels neutres de la solution, car les substances dissoutes
l'eau peuvent influencer sur la charge électrique de l'albumine et par conséquent
fier légèrement son déplacement dans un champ électrique (Polonovski N° 17).

- 2 - Propriétés Chimiques:

C'est une molécule relativement stable, elle est constituée de 550 Acides
és.

Dont 77 résidus d'acide glutamique

44 " d'acide aspartique

55 " de lysine

42 " de valine

65 " de leucine.

Elle est formée d'un seule chaine peptidique dont l'extrémité N terminale
tient à l'ac aspartique et l'extremitéCà la leucine et qui comporte 17 ponts
sulfures; 17 résidus de cystine et un seul groupe thiol libre.

- 3 - Synthèse et regulation

la synthèse des protéines s'effectue au niveau des membranes des ribosomes.

Les genes : unités de base de l'hérédité, contrôlent la formation et les propriétés des molécules protéiques dans les cellules.

Le matériel des cellules génétiquement actives se compose :

- d'ADN
- d'ARN

Les acides desoxyribonucleiques, polynucleosides à poids moléculaire élevé, et localisés au niveau des chromosomes, sont les constituants essentiels des genes.

Les acides ribonucleiques, localisés au niveau du cytoplasme et du noyau, sont constitués par l'union d'un grand nombre de nucleosides.

Cette union diffère évidemment par la base purique ou pyrimidique qui leur correspond.

Il en résulte, la possibilité d'un grand nombre de variantes, dans la séquence des nucleosides.

Ceci permet d'envisager une diversité dans la constitution des genes et delà, dans les caractères héréditaires. (P.Lamy n° 14)

-les ribosomes ne commencent à synthétiser une chaîne polypeptidique qu'après avoir reçu, une instruction précise sous la forme d'un code formé par des groupes de trois bases ou triplet.

Ce code peut être représenté par un triplet unique soit par quatre, ou six triplets.

On conçoit qu'une erreur dans la transmission du code, par exemple par addition ou soustraction d'une base, produise une molécule protéidique dans laquelle la séquence des acides aminés est modifiée.

Ce sont les gènes de structure qui ont pour fonction la fabrication des polypeptides par l'intermédiaire des ARN messager et des ARN Transfert; leur déficience engendre une diminution de la synthèse albuminique.

C'est l'opérateur qui selon l'information qu'il a reçue d'un répresseur induit ou au contraire suspend la synthèse de l'ARNm par les gènes de structure.

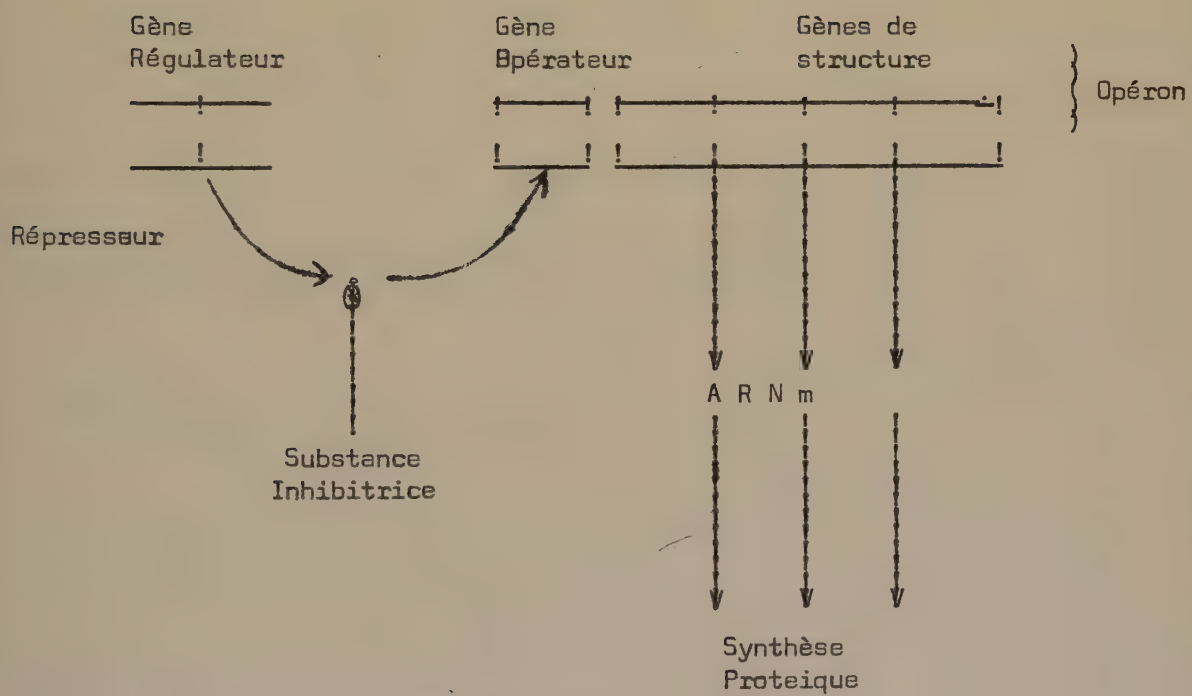
Le gène régulateur contrôle la synthèse de la substance, d'un répresseur qui impose l'arrêt de la production; Son dérèglement, dû à une mutation primitive ou bien survenu au cours de l'embryogénèse, engendre des anomalies protéiques (Irunberry N°12). Cette seconde Hypothèse a pu être envisagée en s'appuyant sur le fait que l' $\alpha 1$ foeto-proteine possède des similitudes physico-

chimiques avec l'albumine, et que, d'après certains auteurs, elle pourrait en être le précurseur.

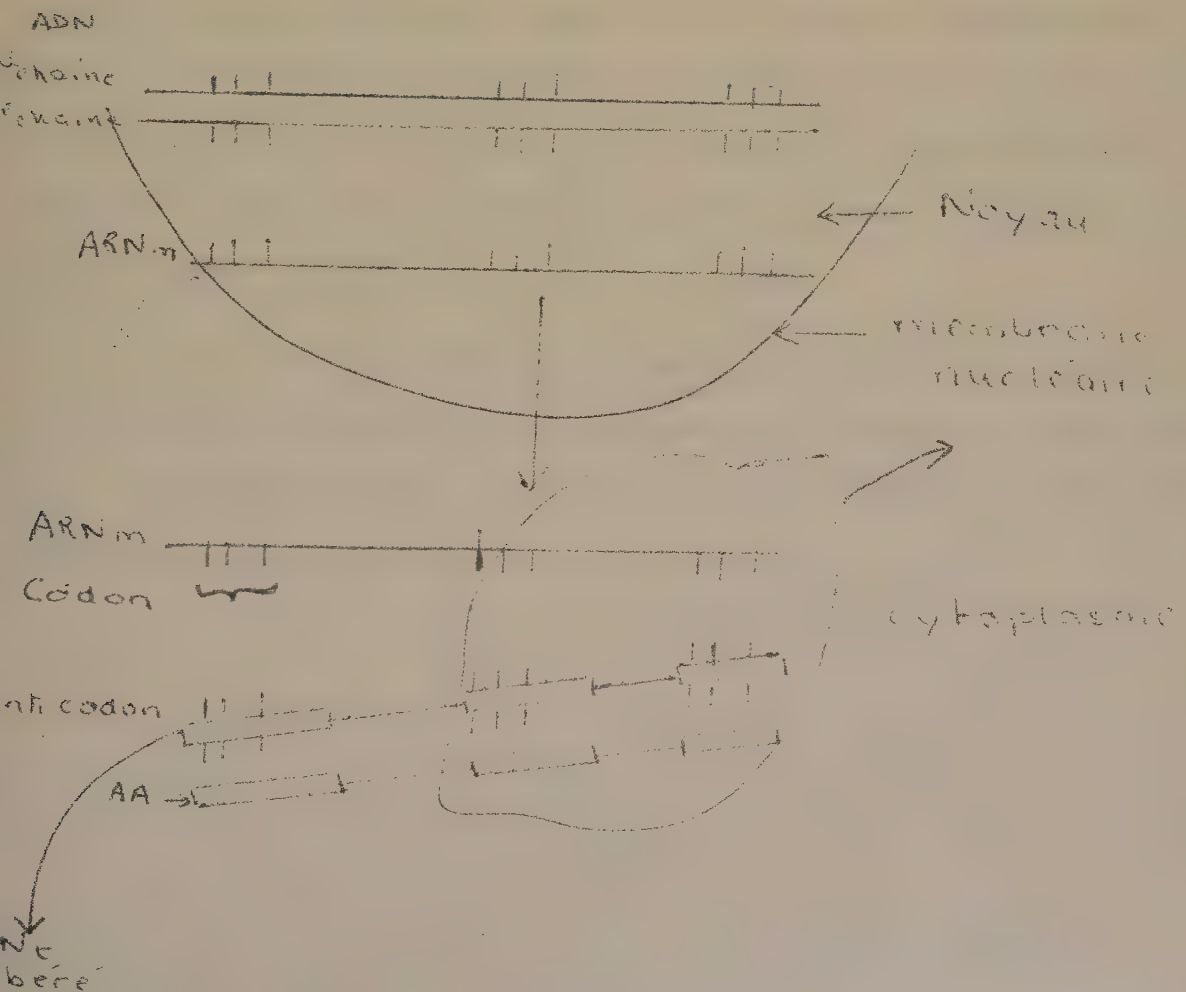
Ceci serait confirmé par la présence d'alpha 1 Foeto protéine dans le serum de sujets porteurs d'anomalie protéique. (Lamy n° 14 schemas 1 et 2)

S Y S T E M E D E R E G U L A T I O N (M O N O D e t J A C O B)
(_ L A M Y _)

=====



Transcription du code Synthèse des acides aminés sonema (modifié) d'après C.C. Carter [Lamy]



-4- Méthodes d'étude:

Une étude électrophorétique des protéines du sérum permettra de les séparer en fonction de leur mobilité et d'évaluer le pourcentage des différentes fractions. -à l'électrophorèse de zone, sur papier, les protéines du sérum sont déposées sur une bande de papier filtre très pur, imbibée d'une solution tampon (tampon veronal pH 8,6 ou 8,9). A ce pH, elles se comportent comme des anions et occupent un emplacement déterminé par rapport au point de départ.

Après séchage, une coloration au bleu de bromophend permet de repérer facilement les zones protéiques sur le support (papier, acétate de cellulose, ou gel d'amidon)

La séparation électrophorétique des protéines au sein d'un gel d'amidon permet une résolution différente que celle que l'on observe en électrophorèse libre, sur papier ou en gelose. Elle met facilement en évidence, les fractions plus rapides que la sérum albumine normale.

En électrophorèse de zones, la gelose tamponnée constitue un excellent support qui réduit dans une certaine mesure, les phénomènes d'adsorption des protéines.

La transparence de gel permet, d'autre part, de réaliser une révélation immunochimique en milieu gélifié.

La mobilité électrophorétique dépend du pH de la solution, elle est nulle pour le PH isoelectrique de la proteine.

Les mobilités de proteines différentes chemineront avec des vitesses variées.

L'interprétation des clichés obtenus pour des mélanges proteiques très complexes est souvent délicate, mais ils permettent d'affirmer l'hétérogénéité de la population des molécules proteiques étudiée et de mesurer les mobilités des divers fractions décelées (POLONOVSKI) (17)

Les études portant sur la sérum albumine ont montré qu'il y a en fait, des molécules de sérum albumine différentes, caractérisées par une mobilité différente.

Dans l'immense majorité des cas, on n'observe chez un même individu, qu'un seul type de molécules de mobilité électrophorétique déterminée; Mais et c'est le cas des bisalbuminemies, il peut exister chez un même sujet, deux types d'albumines de mobilité électrophorétique différentes

En fonction de leur mobilité, on les classera dans un tableau, suggéré par Mèlartin, Weitkamp, Lau et Gull.

Principaux types de l'Albumine humaine classés par ordre décroissant de mobilité électrophorétique-.

(MELARTIN - WEITKAMP et COLL et LAU ET COLL)

Mobilité électrophoretique à pH 8,6 et 6,9	Classification de Mélartin (1) et de Lau	Classification Weitkamp.
Plus rapide que l'Albumine normale type " Fast "	Gent (Ra)	"Very Fast "
	Naskapi	" Faster "
	Réading	" Fast "
Albumine Normale	A	Normal
Plus lente que l'Albumine normale type " Slow "	MEXICO	
	PARIS	Slow
	GAINESVILLE	
	B	" Very Slow "

(d'après la revue de FINE : N° 9)

Après l'électrophorèse, l'analyse immunoélectrophorétique a permis de séparer les antigènes (protéines) par électrophorèse, dans un milieu gélifié tamponné à pH 8,2, coulé sur une plaque de verre (lame de microscope dans la micro méthode de Scheidegger).

Dans un deuxième temps, l'immun-sérum est déposé dans une gouttière parallèle au sens de migration.

Après un certain temps de diffusion (24 à 48 h), les lignes de précipitation apparaissent sous la forme d'arcs de cercle blanchâtre qui sont répartis tout le long de la plaque de gelée.

Après dessiccation, les arcs de précipitation peuvent être colorés par les colorants habituels des protéines, par cette méthode, il a été décelé des anomalies qualitatives dues à la présence de protéines anormales par leurs mobilités et qui ne diffèrent pas dans leurs concentrations à l'Ultra-centrifugation.

-II- Caractères des bisalbuminémies:

On est arrivé à la connaissance des Bisalbuminémies par des approches successives.

-1-Approche clinique

L'identification clinique, décrite en 1949 par Mahaux et Delcourt (Citation de Ungari N° 23) au cours d'une recherche sur les hypothyroïdies, a révélé cette bifidité électrophorétique de la bande des albumines.

Déjà, l'année précédente, Glattahar, signalait avoir rencontré, chez une femme âgée de 44 ans, un dédoublement des albumines qui avait disparu deux semaines après.

Aucune recherche n'a été effectuée chez les membres de la famille.

En 1955, Scheurlen (21) a décrit le pic double d'albumine, chez une diabétique de 25 ans qui ne présentait cette particularité rare et originale qu'au stade de la décompensation.

Lors de la compensation, cette anomalie n'existait plus. Ce n'est qu'à partir de 1956 que la Bisalbuminémie était devenue permanente.

Cela conduisit à chercher des liens familiaux et on découvrit que le père de cette patiente, âgé de 69 ans, cirrhotique et emphysémateux possédait cette anomalie qui apparaît nettement malgré la traduction électrophorétique de la cirrhose-

Le frère âgé de 33 ans et le fils de 3 ans possédaient également cette anomalie mais ne présentaient aucune affection évidente.

En 1958 D.Earle et Coll (6) retrouvent cette anomalie chez un sujet âgé de 22 ans qui souffrait de douleurs Costo vertébrales et lomboires.

Une atteinte renale a été confirmée à l'Urographie intra veineuse qui ne visualisait pas le rein et l'uretère gauches.

La double albumine a été également mise en évidence à l'électrophorèse des urines: La première fraction (A) à la même mobilité électrophorétique que l'albumine normale, la fraction (B) était plus lente. 25 membres de la famille sur 45 étudiés possédaient cette anomalie qui n'était accompagnée d'aucune affection pathologique.

En 1960 D.I. Williams (24) retrouva cette anomalie chez un jeune lycéen âgé de 16 ans, qui présentait une curieuse modification acrocyanique de la peau.

En effet, il avait les mains toujours très froides, cyanosées et moites.

Il s'etait rendu compte, 3 ans auparavant que ses doigts se recourbaient progressivement avec un moindre degré pour l'annulaire, le médium et l'index. Ses doigts étaient contractés; leur extension était impossible il semblait que la peau ne s'adaptait plus aux doigts.

Il y avait une hyperkeratose au niveau des phalanges ^{donnant} l'aspect de coussinets sur les articulations inter-phalangiennes

Le bilan phospho-calcique était normal ainsi que les examens radiographiques et électriques (E.C.G.)

L'examen microscopique d'un fragment prélevé au niveau de la peau des doigts, montra une hyperplasie épidermique avec une production abondante de kératine le derme était normal.

Le père âgé de 52 ans présentait les mêmes modifications de la peau au niveau des mains et des pieds. Mais il n'y avait pas de contracture des doigts.

D'après l'auteur, l'état de la peau des mains et la partielle immobilité des doigts et des poignets ne pouvaient pas être de la sclérose mais de " l'acrocyanose ". La découverte des bisalbuminémies a fait dire qu'il y avait une relation entre cette anomalie protéique et les modifications de la peau.

Mais l'étude de l'arbre généalogique des 17 membres de la famille a démontré que 4 étaient atteints de Bisalbuminémie sans association avec les transformations de peau (N.H. Martin).

En 1962 S Ungari et U. Lopez (23) retrouvèrent la bisalbuminémie chez une fillette âgée de 1 an originaire de Milan, qui présentait une tumeur de la machoire droite. Il n'y avait pas de notion de consanguinité. La radiographie du crane montra une rarefaction de la trame osseuse, l'examen microscopique d'un prelevement, confirma le diagnostic clinique de Reticulo-sarcome.

Differentes methodes electrophoretiques ont mis en evidence le double pic d'albumine.

- 1'Etude familiale rapporta 3 cas de bisalbuminémie sur 10 membres étudiés et qui ne présentaient aucune affection particulière.

En 1963 Robbins S.L. et Coll (18) chez une fillette âgée de 14 ans, atteinte de Rhumatisme Articulaire Aiguë, mirent en evidence cette anomalie electrophoretique, ainsi que chez 3 membres de la famille sur les 10 étudiés.

Un deuxième cas a été decrit par les memes auteurs, lors d'un examen systématique, à l'electrophorese du sang, d'un donneur.

En 1966 Laurell e.B et Nilehn J.E. (15) ont rapporté six cas de Bisalbuminémie :

Le premier cas : M.N. âgé de 65 ans, souffrait d'arthralgies au niveau de la main gauche.

Une tumeur siégeant sur le bras gauche a été biopsée et l'examen microscopique montra de nombreuses cellules L.E.

Le deuxième cas : B.A. âgé de 29 ans se plaignait de gonalgies depuis plusieurs années. Des examens complémentaires ont révélé une rupture de cartilage semi lunaire.

Une étude familiale rapporta 8 cas de bisalbuminémie, non associée à une affection quelconque.

Le troisième cas : K.A.A. âgé de 30 ans avait une fracture du plateau tibial survenue à la suite d'un traumatisme du genou droit.

Le quatrième cas : S.A. âgé de 35 ans, souffrait depuis plusieurs années d'une luxation récidivante de l'épaule droite.

Le cinquième cas : H.O. âgé de 51 ans, a eu, à la suite d'un traumatisme une rupture de ménisque latéral avec fracture du condyle externe du tibia droit.

Le sixième cas : S.E.S. âgé de 45 ans souffrait de douleurs à type de Sciatique.

En 1968 L. BONAZZI (2) rapporta 2 cas de bisalbuminémie :

dans le premier cas : le sujet avait un Rhumatisme articulaire, l'anomalie fut retrouvée chez cinq membres de la famille.

dans le deuxième cas : la bisalbuminémie était associée à une néoplasie pulmonaire. La double albumine a été également retrouvée dans le liquide pleural.

Fine (9) rapporta également 8 cas de bisalbuminémie à l'électrophorèse de 10 000 sérums de sujets, d'origine Française, cette bisalbuminémie était accompagnée ou non d'affection pathologique.

Ainsi les études qui ont porté sur la clinique des bisalbuminémies font ressortir les effets suivants :

- les affections pathologiques qui accompagnent cette anomalie sont variées.
- d'autre part, les enquêtes familiales rapportent des sujets sains, mais possédant cette anomalie protéique.

- 2 - Approche biologique L'étude biochimique de la bisalbuminémie a permis d'identifier cette anomalie grâce à l'étude de sa mobilité électrophorétique.

Nous rappelons à cet effet, que c'est à l'électrophorèse sur gel d'agarose et à pH 8,6 qu'elle a été le mieux mise en évidence.

En 1965, Drachmann et Coll (5) après une étude faite sur 100 membres d'une famille rapportèrent 28 cas de bisalbuminémie dont l'une des deux fractions avait une mobilité électrophorétique plus lente que celle de l'albumine normale.

L'étude de la mobilité électrophorétique a été effectuée à différents pH.

- à pH 4,9, la molécule d'albumine B (lente) avait 4 e positifs de plus que la molécule d'albumine A (normale)
- à pH 4,1 et 5,5 se produit l'ionisation des groupes carboxyliques il y en 4 en moins dans l'albumine lente.
- à pH 9 et 10 se produit la dissociation des groupes amines (Lysine) et phenols (Tyrosine)

Ces groupes se retrouvent beaucoup plus dans la molécule d'albumine B que dans la molécule d'albumine A.

à pH 10 la dissociation des groupes guanidines (Arginine) se voit surtout dans la molécule d'albumine B.

Donc la différence de mobilité des deux fractions d'albumine, semble être due, soit à un nombre différent des groupes ionisables soit à une différence de charge positive.

Citlin (6) approfondit les recherches sur la fraction d'albumine lente. Il a effectué des électrophorèses à différents p^H, pour conclure que dans cette fraction lente, deux ou plusieurs groupes carboxyliques auraient été substitués par des groupes tyrosiniques, cystéiniques ou lysiniques.

En hydrolysant successivement par la trypsine et la chimotrypsine l'albumine lente, puis en soumettant les produits de scission à une chromatographie, il établit que dans l'albumine lente, les groupes carboxyliques étaient substitués par la lysine.

Sarcione E.J. et Aung st W (20) rapportèrent le cas d'un sujet atteint de granulomatose de Wegener, avec l'apparition à l'électrophorèse sur papier, d'un pic double d'albumine dont l'une des fractions avait la même mobilité électrophorétique que l'albumine normale, tandis que l'autre fraction migrerait plus lentement.

Une étude plus poussée, a permis de constater que les deux albumines présentaient des différences dans leur capacité à s'agglutiner quand elles étaient additionnées à de la thyrosine I 131 ou à la Ninhydrine.

En effet, il y avait une agglutination de la thyrosine I 131 plus importante pour l'albumine lente que pour l'albumine rapide.

Von F. Miescher (16) décrit chez un sujet âgé de 83 ans qui présentait un adénome de la prostate, cette anomalie protéique mise en évidence, à l'électrophorèse et à l'immuno-électrophorèse, le type rapide de bisalbuminémie.

Il y avait une diminution du taux d'albumine avec une augmentation du taux des globulines.

Cependant des deux fractions d'albumine avaient à peu près la même concentration.

Resumé des resultats obtenus à l'Electrophorese du serum du sujet
Tx des protides non précisé

- Albumine 36,5 g %

I = 18,0 g %

II= 20,6 g %

alpha 1	x 1	9,9 g %
alpha 2	x 2	19, 3 g %
betha	B	16,0 g %
gamma	X	16, 2 g %

Des 27 membres de la famille étudiés 8 possédaient l'anomalie :
le taux des différentes fractions protéiques était normal.

En 1970, Dagenais-Perusse et Coll (4) retrouvèrent cette
anomalie chez un enfant de 8 ans qui présentait une mastoidite chronique
droite secondaire à une otite aigue.

L'etude faite sur 23 membres de la famille, rapporta 8 cas de
bisalbuminémie, dont 4 avaient une hypogamma globulinémie souvent
liée à une maladie infectieuse

Durant la même période, qui s'étend de 1955 à 1970, des cas de bisalbuminémie
transitoire ont été également rapportés.

Eeckles et Michaux (7) ont retrouvé chez quatre enfants congolais âgés de 1 à 8 ans, l'association d'une ascite et d'une bisalbuminémie transitoire, non familiale.

Les 4 cas précités permettent de confirmer l'existence du syndrome d'ascite bisalbuminémique et d'en attribuer l'origine à la présence d'une pancréatite et plus particulièrement à l'action des enzymes pancréatiques sur les protéines de l'exsudat, se formant, soit dans la cavité pseudo-kystique, soit dans la cavité péritonéale.

En 1964 Gabl et Coll (11) rapportèrent également une anomalie protéique chez un enfant de 11 mois. Cette anomalie non familiale, fut décelée en présence d'ascite, aussi bien dans le Serum sanguin , que dans le liquide d'ascite et disparut spontanément quelques semaines plus tard. Suivi, pendant 3 années l'enfant était en bonne santé, se développait normalement et présentait une protéinémie tout à fait normale.

Sandor G et Coll (19) retrouvèrent cette anomalie acquise, chez un homme âgé de 44 ans qui présentait des troubles entéritiques aigus et fébriles avec ascite.

La double albumine mise en evidence à l'electrophorese sur bande d'acetate de cellulose, a une mobilité plus élevée que l'albumine normale et représente seulement 10 % de l'albumine totale.

la pathogenese de cette anomalie transitoire des albumines est discutée et l'on propose de l'appeler, par opposition, à la bisalbuminémie hereditaire, une " paralbuminémie "

Donc, des etudes cliniques des bisalbuminémies, ressortent les effets suivants :

le pic double d'albumine mis en evidence à l'electrophorese est constitué de deux fractions d'Albumine de mobilités différentes. Elles sont à concentrations à peu près egales. Ce qui évoque fortement, l'idée que les deux albumines sont élaborées par des allèles.

Ce qui explique, la definition donnée par FINE (9) :

" Un certain nombre de variantes genetiquement transmises de l'albumine humaine ont été decrites au cours de ces dix dernières années sous le nom de bisalbuminémie ".

Comme l'a souligné, Knedel (13) les resultats d'etude faite sur les membres de la famille des sujets presentant cette double albumine font supposer que l'albumine anormale est determinée par un allèle autosomique co-dominant, non lié au sexe.

Blumberg, Martin et Melartin (1) citaient la présence d'une bisalbuminémie chez des indiens de la region de Mexico : ils nomment cette bisalbuminémie " l'albumine Mexico "

Ils retrouvèrent une meme anomalie chez les indiens du Nord Canadien (au Nord de la Province de Quebec) et ils la nomment " Albumine Naskapi ".

Dans les publications précédentes, seules des heterozygotes avaient été decrits, cependant quelques cas d'homozygotes ont été observés, dans l'étude faite sur ces tribus indiennes.

Dans ces cas, l'albumine migrerait sous forme d'une bande unique, mais sa mobilité electrophoretique etait plus rapide ou plus lente que celle de l'albumine communement rencontrée.

Les membres des différentes tribus ont été examinés et les resultats d'examen, rapportèrent des types hétérozygotes et des types homozygotes, résumés dans le tableau II.

Cette anomalie protéique a été mise en evidence à l'électrophorese sur gel d'amidon, selon la technique de Ashton et Braden, utilisant de système tampon contenant de l'hydroxide de lithium et de l'acide borique.

Il a été démontré que dans quelques serums heterozygotes : la fraction B dans A/B et l'albumine Reading dans A/Reading, pouvaient fixer la thyroxine quand celle-ci était additionné à l'albumine.

D'autre part, le bleu de bromo-phenol se fixe plus facilement à l'albumine Naskapi qu'à l'albumine A.

Une nouvelle variante d'albumine, à mobilité lente, a été décrite dans une famille Irlandaise près de Gainesville d'ou son nom "albumine de Gainesville".

Elle fut retrouvée chez une fillette de 8 ans qui présentait une infection respiratoire.

L'étude de la famille rapporta 10 cas de bisalbuminémie de type heterozygote.

L'étude électrophorétique de l'albumine de Gainesville, à un pH de 6,4 montra une mobilité plus lente que les mobilités des albumines A, Mexico ou Paris.

A pH 8, 6, la mobilité est plus rapide que celle de l'albumine B.

Dans le serum des 10 bisalbuminémiques, la concentration de l'albumine totale était en moyenne de $40 \text{ g \% } \pm 3,4$.

Aucun des serums qui contenait l'albumine de Gainesville ne reagissait avec l'anti serum. X 1 Foeto proteine, ce qui excluait la possibilité que la bande à mobilité lente, puisse représenter une XI Foeto proteine.

Les memes reactions ont été obtenues avec l'albumine B, Mexico, Paris.

La présence de cette anomalie chez les membres de la famille, confirmait le caractère d'hérédité autosomale co dominante.

Dagenais Perusse et Coll (4) ont cité le fait, que la bisalbuminémie qu'ils retrouvèrent chez une famille de Canadiens-Français de la Province de Quebec, était aussi héréditaire et sa transmission se faisait d'une façon simple par trait co dominant homozygote.

Le problème qui se posait alors, était de savoir s'il n'y avait pas une relation assez étroite entre les indiens étudiés par Blumberg et les canadiens Français qui auraient été l'objet de nombreux croisements.

Tableau II. Blumberg-Moravian

Etude faite sur des Indiens d'Amérique

Individu N°	Type d'Alburnine	Age	Sexe	Affections associées	Bile
C 12 728	Na / Na	46	M		rose
C 12 765	Na / Na	28	F	Goutte au genou	rose
C 12 747	A / Na	13	F		rose
C 12 730	A / Na	19	F		rose
C 12 731	A / Na	65	M	acc. Soie	rose
C 12 732	A / Na	66	M		rose
C 12 733	A / Na	68	F	acc. Soie	rose
C 12 761	A / Na	29	F		rose
C 12 763	A / Na	32	F		rose
C 12 726	A / Na	10	F		rose
C 12 729	A / Na	43	F		rose
C 12 762	A / Na	63	F		rose
C 12 764	A / Na	67	F		rose

En 1960 Williams (24) rapporta un cas de bisalbuminémie, découverte par le Dr Harvey, chez une fillette âgée de 13 ans qui présentait depuis deux ans, une distorsion et un arrêt de croissance des ongles des doigts de la main.

A l'examen, des lésions particulières, de couleur brunâtre, ont été notées au niveau du dos des mains.

Le diagnostic de Maladie de Willebrand a été posé, et confirmé à l'examen microscopique par la présence de cellules acantholytiques.

En 1970 Emanuelli et Coll (8) retrouvèrent cette anomalie protéique chez un sujet âgé de 68 ans, issu d'une famille Sarde, au cours des examens systématiques des protéines.

3 cas, hétérozygotes, ont été décelés sur les 36 membres de la famille étudiée, qui ne présentaient aucune affection particulière.

Il est à noter la grande incidence, chez une famille, du caractère thalassémique. Donc, l'existence des formes homozygotes, suggère que les sujets porteurs de bisalbuminémie, décrits par les différents auteurs sont hétérozygotes, seuls quelques cas rapportés par Blumberg et Dapénais étaient homozygotes.

Au terme de cette étude de la littérature, il nous paraît utile de résumer dans un tableau (III) les différentes observations des bisalbuminémies qui ont pu être recueillies.

Au total, les bisalbuminémies se présentent comme des affections découvertes chez des sujets présentant des manifestations cliniques très variables.

Les études électrophorétiques permettent d'affirmer l'existence de plusieurs types d'albumines caractérisées par des mobilités différentes.

Enfin les études génétiques semblent prouver que la bisalbuminémie constitue la manifestation d'une hétérozygotie

Year	Case	Age	Sex	Diagnosis
1941	1	44 years	M	Chronic bronchitis
1942	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1943	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1944	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1945	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1946	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1947	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1948	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1949	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1950	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1951	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1952	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1953	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1954	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1955	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1956	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1957	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1958	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1959	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1960	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1961	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1962	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1963	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1964	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1965	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1966	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1967	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1968	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1969	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1970	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1971	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1972	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1973	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1974	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1975	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1976	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1977	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1978	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1979	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1980	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1981	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1982	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1983	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1984	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1985	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1986	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1987	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1988	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1989	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1990	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1991	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1992	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1993	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1994	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1995	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1996	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1997	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1998	1	44 years	F	Chronic bronchitis
1999	1	44 years	F	Chronic bronchitis
2000	1	44 years	F	Chronic bronchitis

				ORIGINE
	44/45	capide	Holmoz	Amerique
	50/51	"	"	"
	52/53	"	Holmoz	Irlande
	54/55	capide	Holmoz	Irlande
	56/57	"	"	"
	58/59	lent	"	Angleterre
	60/61	"	"	"
	62/63	"	Holmoz	France
	64/65	lent	"	Danemark
	66/67	lent	"	"
	68/69	capide	"	Irlande
	70/71	capide	"	France
	72/73	lent	"	Allemagne
	74/75	lent	"	Angleterre
	76/77	capide	"	Suisse
	78/79	lent	"	Amerique
	80/81	lent	"	Irlande
	82/83	lent	"	Suisse
	84/85	"	"	"
	86/87	"	"	Irlande

-  EUXIEME PARTIE -
--oOo--

- () B S E R V A T I O N S -

--oOo--

O B S E R V A T I O N S

Dans cette partie, nous rapporterons les observations de deux enfants algeriens, hospitalisés à la clinique de Pediatrie de BENI-MESSOUC porteurs d'une bisalbuminémie.

Puis nous étudierons les résultats de l'enquête génétique faite parmi les membres de la famille.

OBSERVATION N° I

Il s'agit de l'enfant T..... lakhdar, âgé de 4 ans, originaire de Zeralda, hospitalisé dans le service le 25.I.1971 pour altération importante de l'état général.

On note dans les antécédents, une notion de contagé tuberculeux en effet la tante est tuberculeuse. On ne retrouve pas de notion de consanguinité des parents.

L'état général est très altéré, l'enfant est amaigri, fébrile, anorexique.

L'examen physique ne montre rien de particulier. Des examens complémentaires ont été effectués.

Le télé thorax montre des images ulcéro-infiltrantes au niveau des deux champs pulmonaires.

La bacilloscopie s'est avérée positive

Une IDR négative trois fois a suscité une analyse électrophorétique et immunoelectrophorétique.

I Electrophoresis in paper

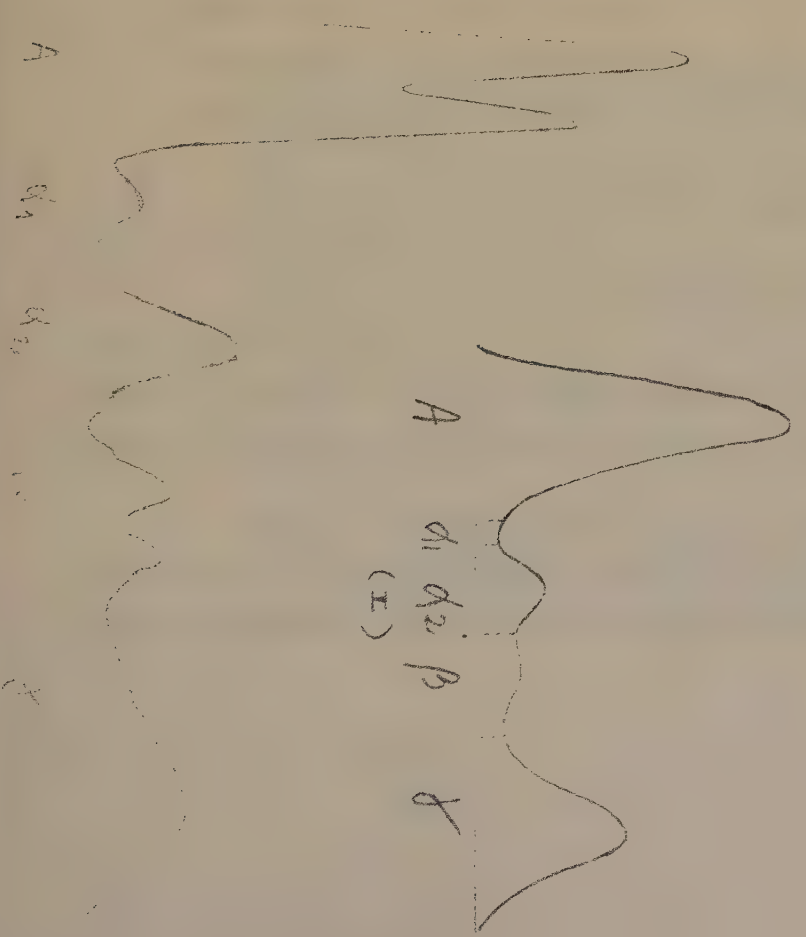
Albumin	A	48%	15-18
Globulins	A ₁	27%	4-6
	A ₂	5%	7-11
	A ₃	4%	14-16
	A ₄	2%	12-13

II Electrophoresis in mobile phase

%	40-50
A	50
A ₁	26%
A ₂	27%
A ₃	47%
A ₄	4
A ₅	4
A ₆	4
A ₇	4
A ₈	4
A ₉	4
A ₁₀	4
A ₁₁	4
A ₁₂	4
A ₁₃	4
A ₁₄	4
A ₁₅	4
A ₁₆	4
A ₁₇	4
A ₁₈	4
A ₁₉	4
A ₂₀	4
A ₂₁	4
A ₂₂	4
A ₂₃	4
A ₂₄	4
A ₂₅	4
A ₂₆	4
A ₂₇	4
A ₂₈	4
A ₂₉	4
A ₃₀	4
A ₃₁	4
A ₃₂	4
A ₃₃	4
A ₃₄	4
A ₃₅	4
A ₃₆	4
A ₃₇	4
A ₃₈	4
A ₃₉	4
A ₄₀	4
A ₄₁	4
A ₄₂	4
A ₄₃	4
A ₄₄	4
A ₄₅	4
A ₄₆	4
A ₄₇	4
A ₄₈	4
A ₄₉	4
A ₅₀	4

Analysis electrophoretique

ochronisme № 4314 - Total 100%



A l'électrophorèse sur papier un seul pic d'albumine a été mis en évidence.

A l'électrophorèse sur acetate de cellulose apparut un dedoublement du pic d'albumine en deux fractions de mobilité différente.

La protidémie est de 87,50 g % .

La courbe montre un accroissement des $\alpha_2 = 10,50$ g % et un accroissement des γ 20,5 g % .

L'albumine dont le taux total est normal soit 43,75 g/l se dedouble en deux fractions :

le pic rapide correspond à l'albumine normale et représente 53 %

le pic anormal est une variante lente et représente 47 %

L'analyse immuno électrophorétique montre les modifications suivantes :

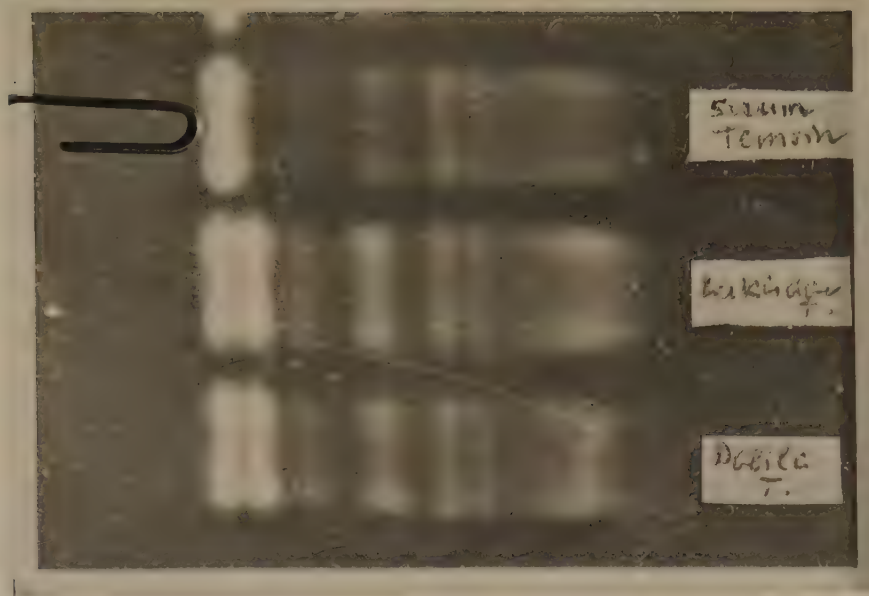
- augmentation des pré-Albumines
- augmentation de l'haptoglobine
- augmentation des immunoglobulines notamment des Ig A et Ig G .

Ces trois modifications sont fréquemment rencontrées au cours de la tuberculose Pulmonaire.

On note également une augmentation des B1C l'albumine ne présente pas de particularité :

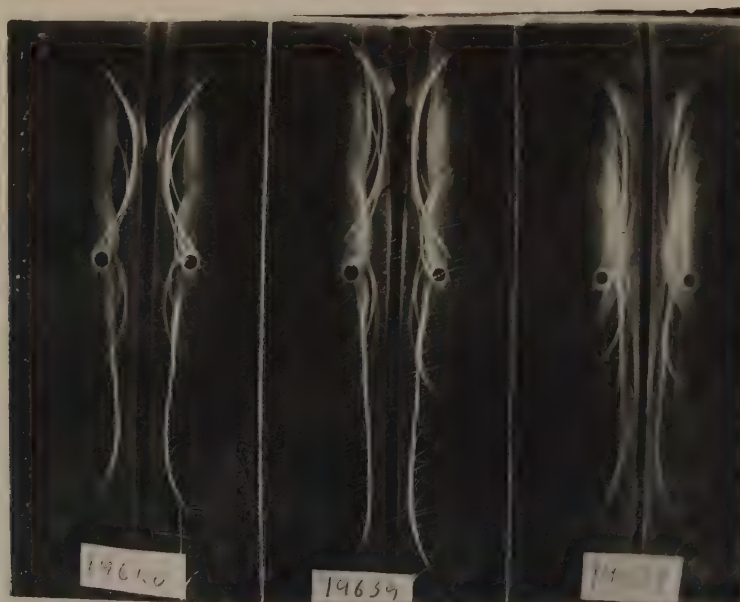
Les deux fractions sont donc identiques du point de vue immunologique et ont une mobilité électrique voisine dans la gelose. (échantillon n° 4314)

Au total chez cet enfant hospitalisé pour tuberculose pulmonaire confirmée par la présence de Bx dans les crachats, l'électrophorèse pratiquée sur acetate de cellulose permet de decouvrir une bisalbuminémie.



on voit la variante lente de l'albumine qui dessine une bande distincte de la bande rapide chez les malades.

La bande lente n'existe pas chez le témoin.



L'arc de la Serum Albumine des malades est identique par rapport à celui du témoin. Ce qui montre bien que les deux variantes ont la même propriété antigénique.

Observation n° 2

L'enfant T..... Dalila, soeur de T..... lakhdar , agée de 2 ans, admise dans le service également pour tuberculose pulmonaire. Son etat general est très altéré.

Au tele thorax on retrouve un infiltrat bilatéral.

La bacilloscopie est positive

L'IDR est negative à trois reprise

L'electrophorese sur acetate de cellulose, a revelé dans les memes conditions que son frère, le meme phenomène de bisalbuminémie avec albumine anormale de variante lente.

On retrouve également un accroissement des alpha 2 : 8,30 g %
et des gammas 14,80 g %

(Echantillon n° 4315)

1. 1000000

Cell 1000

Nº 4210

Test

1000000

Protonema 2. 1000000

1000

A - 55.15

44

$\alpha_1 = 6$

$\alpha_2 = 1$

1

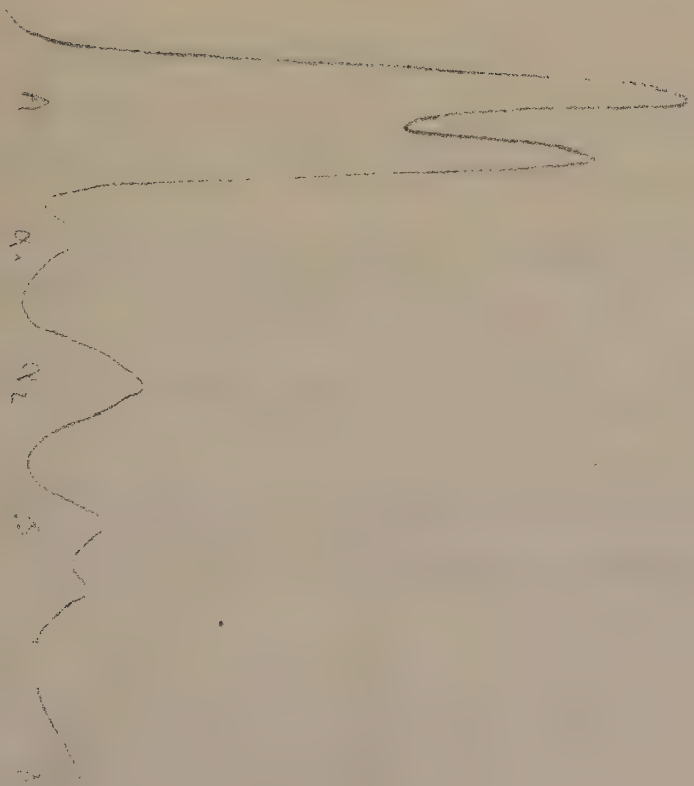
8

$\alpha_3 = 11$

$\alpha_4 = 18.95$

+

14.8



A la suite de la decouverte de cette bisalbuminémie chez un frère et une soeur, une enquête familiale aussi poussée que possible a été effectuée parmi les membres de la famille.

Les resultats qui ont été enregistrés sont consignés dans l'arbre genealogique qui suit.

Dans la famille de nos malades

le frère Djamel (échantillon n° 47I5)

la soeur Yamina (échantillon n° 47I6)

possèdent l'anomalie protéique mise en évidence sur acetate de cellulose.

les deux enfants sont indemnes de toute affection.

- la mère Said Zineb (échantillon n° 47I7) ne présente pas la tare
- le père (échantillon 479I) possède quant à lui, uniquement l'allotype lent sans albumine normale. Il est indemne de toute affection.

- l'exploration de la famille du père :

decouvre la tare chez une nièce du père des enfants hospitalisés : il s'agit de Den... Zineb, fille de Keltoum qui est decedée.

la cousine du père, Terk..... khedidja qui est l'épouse de son frère kaddour, ne possède pas la tare.

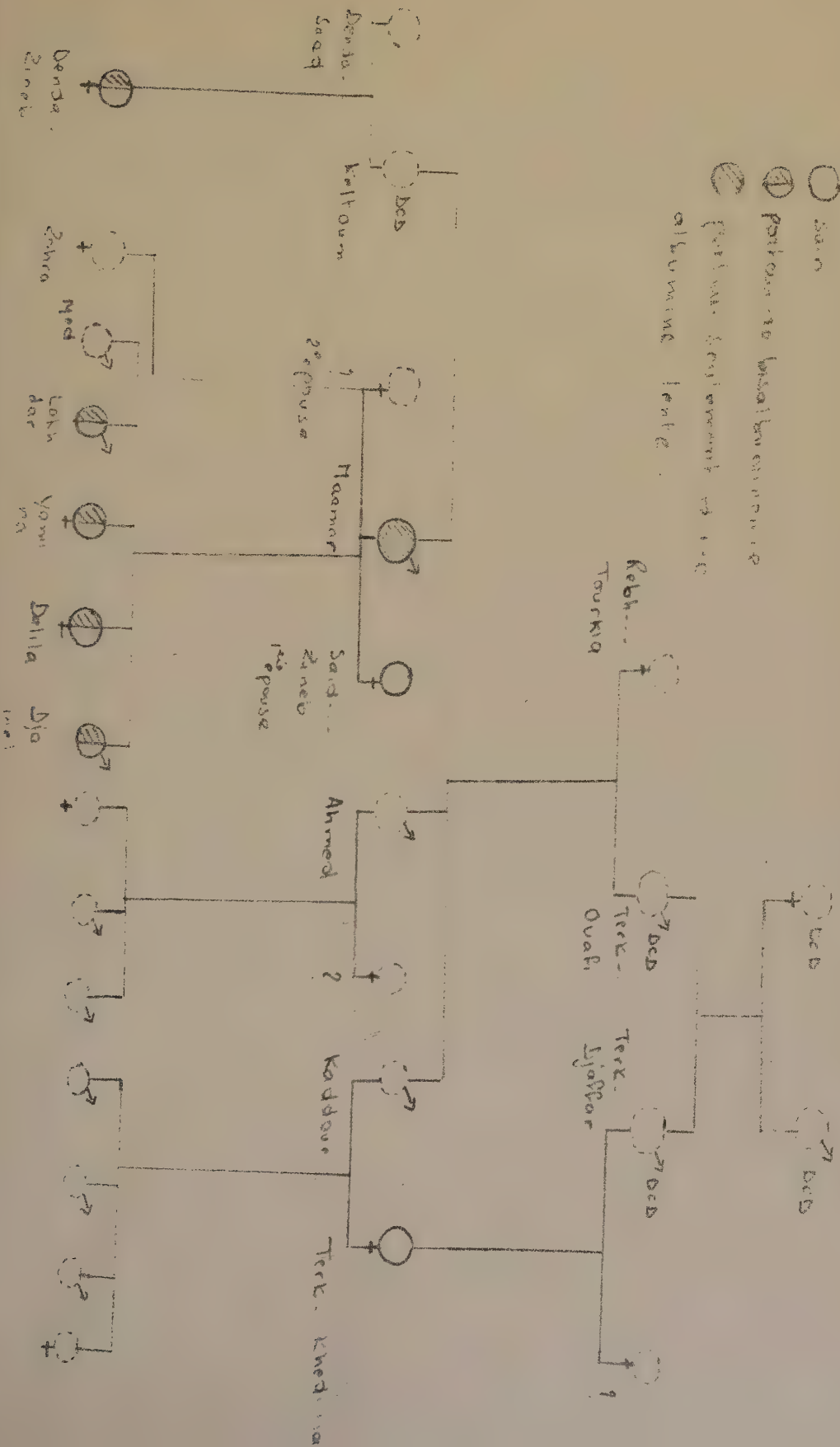
Il y a dans ce cas une notion de consanguinité.

Nous resumerons les résultats Electrophoretiques et Immuno-electrophoretiques de ces membres de la famille dans les tableaux suivants :

Arbre généalogique de la

Famille Tek...

- non exploré
- sain
- ① porteur de maladie
- porteur de maladie
- albumine lente



Handwritten text, possibly a title or date, at the top right of the page.

Handwritten text in the middle right section, possibly a list or notes.



Handwritten text at the bottom left, possibly a label or a signature.

Electrophorèse sur acétate de cellulose

Echantillons

N° 4215	T. Glycyl	—
N° 4216	T. Yawina	-----
+	T. Zineb	



Superposition d'un serum normal et de deux serums



TERFI Khedidja

TERFI Maâmar

DENDAOUI Zineb

On constate une seule bande de type "slow" sans
albumine normale chez le père



On retrouve les mêmes résultats pour les autres
membres de la famille

- III ROISIEME PARTIE -

--oOo--

D I S C U S S I O N

Nous nous proposons de confronter les données recueillies dans nos observations à celles que nous avons pu tirer de la littérature :

Cette confrontation va nous permettre de discuter trois sortes de problèmes qui se posent en ce qui concerne les bisalbuminemies.

- Peut-on reconnaître à ces bisalbuminemies un tableau clinique déterminé.
- Quels sont les caractéristiques biochimiques de ces bisalbuminemies
- Peut-on déterminer clairement la nature de cette diathèse sur le plan genetique aussi bien en ce qui concerne son mecanisme intime, que son mode de transmission.

I- Aspects cliniques

Chaque fois qu'un cas de bisalbuminémie a été décrit, les auteurs de la publication se sont attachés à rechercher les caractères cliniques qui pourraient caractériser ces modifications des protéines et partant, qui pourraient évoquer le diagnostic.

C'est ainsi que Williams et Coll (21) suggèrent que la bisalbuminémie est à l'origine de manifestations dermatologiques, que Laurell et Coll (15) ont insisté sur les aspects orthopédiques observés au cours de cette anomalie.

De même Emanuelli et Coll (8), Earle et Coll (9) ont insisté sur les manifestations rénales que l'on pouvait voir lors d'une bisalbuminémie.

Il faut bien dire que chaque auteur a voulu individualiser un tableau clinique qui serait caractéristique des bisalbuminémies en fonction de la propre observation qu'il a rapporté. Toutefois l'analyse de la littérature montre rapidement la vanité de cette tentative.

trois sortes d'arguments sont là pour montrer qu'on ne peut pas rattacher la bisalbuminémie à un tableau clinique déterminé.

La première série d'arguments est liée au fait que des manifestations cliniques très variées accompagnent ces bisalbuminémies. Nous avons résumé dans le tableau ci après les principales manifestations qui ont ainsi été décrites.

- TABLEAU RESUMANT LES MANIFESTATIONS -
" P A T H O L O G I Q U E S "

AFFECTIONS PATHOLOGIQUES	C A S
.DE LA CONDUCTION INTERVENTRICUL	1
FECTION PULMONAIRE	1
OPLASIE PULMONAIRE	1
A.A.	1
STOIDITE CHRONIQUE	1
TEINTE RENALE (REIN MUET)	1
THIASE RENALE	1
AUMATISME DES M.I.	5
ENOME DE LAPROSTATE	1
ANULOMATOSE DE WEGENER	1
ABETE	1
ARCOME DE LA MACHOIRE	1
FORMATION ACROCYANIQUE DES DOIGTS	1
LADIE DE DARIER	1
UXATION DE L'EPAULE	1
UMATISME	1

Une deuxième serie d'arguments est en rapport avec le caractère fortuit de la decouverte de cette modification de la Serum Albumine. C'est ainsi que Dagenais et Coll (4) ont decouvert cette bisalbumenie alors qu'ils taient à la recherche d'une hypogammaglobulinemie, ce fut egalement le cas e nos observations pour lesquelles les analyses Electrophoretiques et mmunoelectrophoretiques furent demandées parce qu'on recherchait ches es enfants porteurs de BK et dont l'IDR s'etait à plusieurs reprises, evelée, negative une mdidification des immunoglobulines.

Dans le meme ordre d'idées, un certain nombre de bisalbuminemies nt été decouvertes au cours d'enquete systématique, soit chez des donneurs e sang (Drachmann et Coll(5)), soit au cours d'un controle de grossesse u 8e mois (Blumberg (1)).

Une dernière serie d'arguments reside dans le fait que chez de rès nombreux sujets, la bisalbuminemie ne s'accompagne d'aucune manifestation linique.

C'est ainsi que Fine (10) rapporte 3 cas de sujets indemnes de oute atteinte pathologique et porteurs de bisalbuminemie, Drachmann et oll (5) ont observé 28 sujets porteurs de l'affection et ceci sans aucune raduction clinique.

De meme dans nos observations, nous avons decouvert lors de 'enquete genetique 3 sujets porteurs de la bisalbuminemie (T. Djamel, . Yamina, D. Zineb) sans que celle-ci n'ait aucune traduction clinique e meme le père de ces enfants était porteur d'une albumine de type lent t il n'existait pas là non plus de manifestations pathologiques.

Au total, l'étude de la litterature et de nos observations nous ermet d'affirmer que les bisalbuminemies ne possèdent pas de traduction linique qui leur sont propres. Il s'agit là, de curiosités biochimiques, uriosités qui sont à considerer comme certaines hemoglobinopathies sans raduction clinique ou encore comme les variantes genetiques de certains nzymes par exemple la glucose 6 phosphate deshydrogenase.

II - ASPECT BIOLOGIQUES

Sur le plan biologique, ces bisalbuminemies posent un certain nombre de questions qui sont aussi bien d'ordre pratique que théorique.

Une première serie de questions concerne la mise en evidence de cette anomalie.

Une deuxième serie de questions concerne la nature biochimique des deux albumines qui sont individualisées au cours de ce genre d'affection.

Une dernière serie de questions concerne l'unicité ou la pluralité de ces bisalbuminemies.

1) La mise en evidence des bisalbuminemies n'est pas quelque chose d'aisée. En effet, il est quelquefois difficile en electrophorese sur papier de separer la fraction lente de la fraction rapide ou du groupe des alpha 1 globuline. C'est ainsi que Fine (10) insiste sur la possibilité que de telles anomalies passent inaperçues en Electrophorese sur papier et donne pour cette raison, sa préférence à l'acetate de cellulose pour le depistage et à l'electrophorese en agarose à pH 8, 6, en gel d'amidon à pH 8,9 pour arriver à classer la mobilité des différentes variantes.

De meme Sarcione et Coll (21) ont remarqué que la variante lente de l'albumine possède approximativement la meme mobilité electrophoretique que les alpha 1 globulines.

Dans nos observations, l'electrophorese sur papier avait montré un pic d'albumine unique qui représentait respectivement 49 % et 51 % de la quantité totale des protéines. C'est seulement en acetate de cellulose que l'hétérogénéité de la Serum Albumine a pu etre démontré.

L'électrophorèse en acetate de cellulose montre en effet une quantité totale de Serum Albumine de 43,75g% et 4 crs et les fractions, rapide et lente, étaient dans les 2 cas représentées dans des proportions identiques.

Il est donc possible que cette anomalie soit plus fréquente qu'on ne le pense, dans notre pays, dans la mesure où la méthode d'exploration des protéines, la plus communément utilisée dans les différents laboratoires de routine jusqu'à ces dernières années, était l'électrophorèse sur papier. La plus grande utilisation de l'électrophorèse sur acetate de cellulose qui tend à se réaliser actuellement nous permettra certainement d'apprécier la fréquence exacte de ce genre d'anomalie.

2) la nature biochimique de ces deux molécules d'albumine n'est pas encore complètement élucidée.

Deux hypothèses sont en fait en présence lorsqu'on se réfère aux données de la littérature.

Certains ont voulu voir dans ces bisalbuminémies la manifestation d'une duplication de la molécule d'albumine. C'est ainsi que Mackay, cité par Williams (24) suggère que la bisalbuminémie apparaît à la suite d'un doublement d'une molécule unique de la Serum albumine, doublement qui serait induit par certaines variations physiques. En effet cet auteur constate in vivo que à 56°C et dans des conditions précises la molécule de S.A. se scinde en deux composantes qui peuvent être mises en évidence à l'électrophorèse. Toutefois les travaux de Gitlin et Coll (6) ont bien établi que les deux molécules de S.A. observées lors des bisalbuminémies étaient des molécules différentes aussi bien en ce qui concerne leur composition en acides aminés que leur capacité de fixation d'Iode radioactif ou la Ninhydrine. Il ^{ne} semble donc pas que l'on puisse retenir l'hypothèse de la scission d'un dimère dans certaines conditions liées à l'environnement.

D'autres auteurs au contraire envisagent la synthèse de deux molécules différentes, Gitlin et Coll (6) à la suite de leurs études analytiques concluent à la substitution dans la molécule d'albumine lente de molécules de lysine à plusieurs molécules d'acide glutamique ou d'acide Aspartique.

Cette éventualité s'accorde beaucoup mieux avec le fait que dans de rares cas, on a individualisé chez certains sujets un seul type d'albumine différent de la Serum Albumine observée généralement. C'est le cas des observations faites par Blumberg et Coll (2) qui retrouvent chez les Indiens Naskapi, deux sujets porteurs d'une albumine de type lent. C'est également le cas de Bell et Coll (1 a) qui observent des cas d'albumine rapide chez une famille indienne. De même le père de nos malades était uniquement porteur de l'albumine de type lent. Au total, il semble bien que sur le plan biochimique les sujets porteurs d'une bisalbuminémie synthétisent deux molécules d'albumine différentes.

3) Un dernier point sur le plan biochimique mérite d'être discuté c'est celui de l'unicité ou de la plucité des bisalbuminémies. En effet à côté des bisalbuminémies permanentes, on a décrit des bisalbuminémies transitoires, c'est ainsi que Gabl et Huber (11) d'une part, que Sandor d'autre part ont rapporté des cas de bisalbuminémie apparaissant de façon transitoire et probablement acquise.

La question se pose de savoir si le mécanisme d'apparition est identique lors des bisalbuminémies permanentes et lors des bisalbuminémies transitoires. En fait, des différences notables opposent ces deux types d'affection. En effet dans les bisalbuminémies permanentes, la teneur du sérum dans les deux types d'albumine est identique, par contre les bisalbuminémies transitoires se caractérisent par le fait qu'elles accompagnent toujours un processus morbide, qu'une fraction d'albumine migre en étant liée à la bilirubine et aux acides gras, ce qui modifie notablement

sa mobilité électrophorétique et surtout que les deux fractions se trouvent représentées à proportions très différentes ;

la fraction anormale étant notablement inférieure à la fraction normale (10 % dans les observations de Gabl et Sandor). C'est du reste la raison qui a fait proposer pour ces bisalbuminémies transitoires, la dénomination de " paralbuminémies ".

Au terme de cette discussion concernant les aspects biochimiques de ces bisalbuminémies, il semble que l'on puisse retenir les points suivants :

- la mise en évidence d'une bisalbuminémie nécessite le recours à l'électrophorèse sur acétate de cellulose, de préférence à l'électrophorèse sur papier.

- les deux fractions d'albumine individualisées du fait de la mobilité électrique différente sont vraisemblablement élaborées par des allèles et présentent une structure biochimique différente, les radicaux acides pouvant être remplacés par les radicaux basiques.

- il faut opposer les bisalbuminémies acquises ou paralbuminémies, aux bisalbuminémies permanentes qui sont pour leur part de nature congénitale et dont la transmission génétique est bien établie.

III - Aspects génétiques

Sur le plan génétique, 2 sortes de questions se posent :

- quel est le mécanisme qui préside à l'apparition des bisalbuminémies
- comment s'effectue la transmission de l'affection

1°) Mécanisme

Il ne fait pas de doute que la nature de cette anomalie de la S.A. soit d'origine génétique. En effet de très nombreuses publications (Drachmann, Fine) font état d'enquête génétique qui ont permis de retrouver les bisalbuminémies chez les collatéraux et les ascendants.

C'est également ce qui s'est produit en ce qui concerne nos observations. La nature du mécanisme qui préside à l'apparition de cette curieuse anomalie biochimique reste par contre incomplètement élucidée.

On peut théoriquement imaginer deux sortes de mécanisme : la bisalbuminémie d'un gène régulateur à l'instar de ce qui se passe au cours des thalassémies.

On pourrait imaginer que l'organisme résynthétise une albumine-foetale en même temps que la S.A. normale, l'hypothèse du dysfonctionnement du gène régulateur a du reste été avancée en ce qui concerne une autre anomalie génétique portant sur la S.A. l'analbunémie. C'est ainsi que Ironberry, Khati et Coll (12) ont suggéré une atteinte du gène régulateur au cours de ces analbunémies.

En ce qui concerne les bisalbuminémies, une telle éventualité n'est pas entièrement satisfaisante, elle n'explique pas en particulier la remarquable constance dans l'égalité des deux fractions d'albumine qu'on peut trouver chez ces malades. Elle n'explique pas non plus les variantes nombreuses qui ont été décrites : Tarnoky (22a) ont identifié 8 types de S.A. en fonction de leur mobilité électrophorétique.

12	!	U	!	C	!	A	!	G	!	3
J	!	PHE	!	SER	!	TYR	!	CYS	!	U
	!	LEU	!	SER	!	O	!	TRY	!	A
C	!	LEU	!	SER	!	O	!	ARG	!	U
	!	LEU	!	PRO	!	HIS	!	ARG	!	A
A	!	LEU	!	THR	!	ASN	!	SER	!	U
	!	MET	!	THR	!	LYS	!	ARG	!	A
7	!	VAL	!	ALQ	!	ASP	!	GLY	!	U
	!	VAL	!	ALQ	!	GLU	!	GLY	!	A

- TRIPLET DE BASE DES DIFFERENTS ACIDES AMINES-

--oOo--

La 2^{em} hypothèse qui peut être formulée est celle de l'atteinte du gène de structure.

Les travaux de Gitlin ont en effet établi que l'albumine lente, diffère de l'albumine communément rencontrée par la substitution de la lysine à plusieurs groupes carboxyliques. Une telle substitution est évidemment sous la dépendance d'une modification du gène de structure, modification qui est en rapport avec une mutation d'un triplet codant normalement un diacide aminé, cette mutation aboutit alors au codage de la lysine.

L'examen du tableau suivant montre que l'acide Aspartique est codé par un triplet GAC et que l'acide glutamique est codé par deux triplets GAG et GAA, pour sa part, la lysine est codée par 2 triplets AAA et AAG on peut donc concevoir que la substitution de l'adénine à la Guanine puisse entraîner une différence de codage et permettre la substitution de la lysine à l'acide glutamique et/ou à l'acide Aspartique et ainsi la synthèse d'une molécule différente de la S.A.

Si cette éventualité se vérifie, il est alors aisé de comprendre qu'une mutation intéressant un seul allèle va entraîner une bisalbuminémie alors que la mutation intéressant les deux allèles explique l'existence de sujets homozygotes porteurs d'albumine lente ou rapide de mobilité électrique différente par rapport à la S.A. normale.

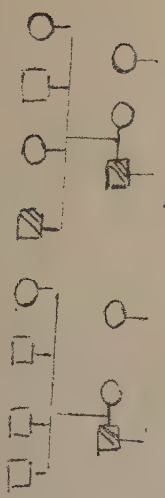
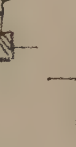
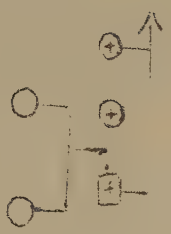
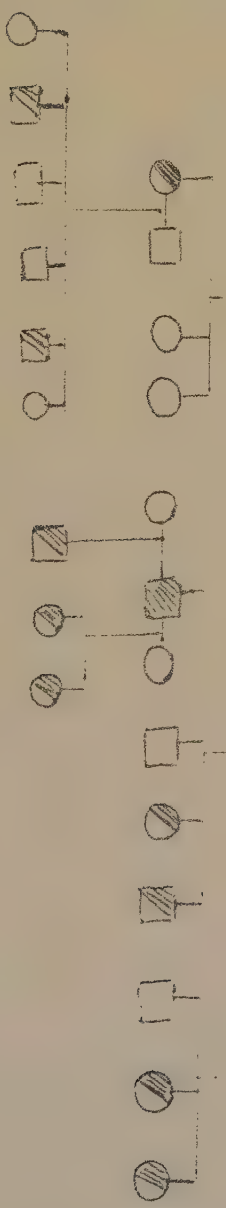
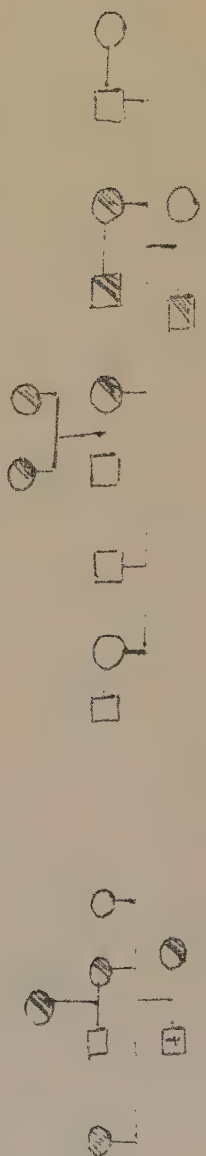
- 2- Mode de transmission

les considerations précédentes permettent de comprendre la façon dont la transmission de cette anomalie s'effectue. Dans l'immense majorité des cas, on a à faire à des sujets heterozygotes.

Cependant dans de plus rares cas (Blumberg et Bell) on peut observer des sujets homozygotes, ce fut également le cas du père de nos malades. La rareté des sujets homozygotes doit être expliquée. En fait, vu la faible fréquence de cette anomalie, la probabilité de l'union des 2 sujets heterozygotes reste minime. Cette éventualité ne se rencontre qu'en cas de forte consanguinité dans des sociétés ou vivant dans un milieu très restreint. C'est le cas des indiens Naskapi étudiés par Blumberg et Coll.

En ce qui concerne nos observations, la notion de consanguinité n'a pas pu être établie de façon certaine chez les ascendants du père, de nos malades qui était homozygote. Mais dans la mesure où on a retrouvé une notion de consanguinité entre le frère de T. Maamar et son épouse Khedidja il est fort possible qu'il existe dans cette famille une consanguinité assez forte.

arbre généalogique des indiens Nasbapi
Blumberg - Melartin et coll



Au total, la discussion de ces aspects genetiques de ces bisalbuminemies amenant à penser que nous sommes en présence de la modification d'un gene de structure et non pas d'un gene regulateur. Cette modification traduit dans le cas des bisalbuminemies, une atteinte de type heterozygote.

C O N C L U S I O N S

Après avoir passé en revue les données contenues dans la littérature nous avons rapporté deux cas de bisalbuminémie observés chez un frère et une soeur et donné les résultats de l'enquête génétique pratiquée chez les collatéraux et les ascendants.

La confrontation de ces observations avec celles recueillies dans la littérature nous permet de déposer les conclusions suivantes :

- 1°) Les bisalbuminémies congénitales constituent une curiosité biologique qui ne possède aucune traduction clinique particulière.
- 2°) La mise en évidence de cette anomalie est facilitée par l'électrophorèse sur acetate de cellulose, l'électrophorèse sur papier pouvant dans certains cas ne pas révéler les deux bandes de S.A.
- 3°) Il n'existe pas de rapport entre les bisalbuminémies congénitales qui se caractérisent par la présence de deux fractions d'albumine en quantité égale et les bisalbuminémies acquises au cours desquelles la fraction d'albumine anormale est nettement inférieure à celle de l'albumine normale.
- 4°) Sur le plan génétique la bisalbuminémie constitue la manifestation d'une hétérozygotie.

5°) L'existence de sujets homozygotes possédant une Serum albumine plus lente ou plus rapide que la Serum albumine habituellement rencontrée atteste de l'existence de plusieurs types de Serum Albumine de mobilités électrophorétiques variées.

Cette étude reste incomplète, elle devrait être poursuivie d'une part sur le plan biochimique en cherchant à mieux identifier la variété de S.A. lente qui a été mise en évidence chez nos malades et d'autre part sur le plan génétique en cherchant à compléter l'arbre généalogique de cette famille.

B I B L I O G R A P H I E

-o- B I B L I O G R A P H I E -o-
 -**~**~**~**~**~**~**~**~**~-

- BLUMBERG B.S., MARTIN J.R., MELARTIN L.
- Alloalbuminaemia - JAMA Vol 203 N° 3 Année 1968 - Page 180 à 185
- Bell H.E et Coll - chim - acta 1967, 15, 247
- BONAZZI L.
- Mouv. Contrib. à l'étude des Bisalbuminémies - MINERVA med
- 61 n° 5 - 1968 - 530 à 538
- COOKE K.B., LOCKEY E.
- Bioch.J. 81 - 390 - 1961.
- DAGENAIS -PERUSSE et COLL
- Bisalbuminémie congénitale - Ann.de Ped. 46° année n° 1 - 1970 - 58 à 60
- DRACHMANN N.M. ET COLL
- Danish Medical Bulletin - Vol 12 - n°3 - 1965 - 74 à 79
- EARLE D.P., HUTT M, GITLIN D., SCHMIDT
- S.of Clin Invest.- 1959 - 38 - n°8 - 1412 à 1420.
- EECKELS ET S.L. MICHAUX
- Bisalbuminémie acquise - Arch.Frang. de Ped 27 n°10 - 1970 - 1094
- EMANUELLI G., A.MOUNI, P. CONGIU ET G. PILLERI
- Acta Haemat (Basel) 44 n° 4 - 1970 - 246 à 250
- FINE J.M. ET COLL
- Revue Europ et Clin.Biol 15 n° 1 - 1970 - 113 à 118
- "Les Allotypes de l'Albumine humaine : Etude de 8 cas de bisalbuminémie observés en France "
- FRANGLEN ET COLL
- la bisalbuminémie: anomalie héréditaire de l'albumine Lancet 6 n°1 - 307 à 308.1960
- GABL F. ET HUBER EG
- Bisalbuminémie transitoire non héréditaire- Année Ped. 1964 - 202 N°2 - 81 à 91
- IRUNBERRY J, M.ABBADI, B.KHATI, M.BENABADJI, E.ROCHA
- 3 cas d'anaalbuminémie dans une fratrie - Rev.Europ et Clin.Biol n° 4 -372 à 379-1971
- KNEDEL M.
- Clin.chim. Acta 72 - n° 3 - 1958
- LAMY M.
- Génétique médicale - 1971 , 17 à 23

- 15 - LAURELL C.B ET NILEHN J.E
- Un nouveau type d'anomalie Hered. de l'Albumine serique
- J.Of.Clin.Invest. 45 - 12 - 1935 à 1945 - 1966
- 16 - VON.F. MIESCHER
- Schw. med.Wschr. 90 - 44 - 1273 à 1274 - 1960
- 17 - POLONOVSKI
- Biochimie médicale - 1963 , Tomes I et III
- 18 - ROBBINS J.L., HILL G.A., MARCUS S., CARLQUIST J.N.
- J.lab.Clin. Med. Vol 62 n° 5 - 753 à 761
- 19 - SANDOR G., MARTIN L., MARTIN R.
- Comptes rendues des séances de la Société de biologie
- 161 - n° 1 - 78 à 82 - 1967
- 20 - SARCIONE E.J., AUNGST C.W.
- Recherche sur les bisalbuminemies : Propriétés de fixation Blood
- 20 - n°2 - 156 à 164 - 1962
- 21 - SCHEURLIN P.G.
- Klin. Wschr. 33 - 198 - 1955.
- 22 - STANBURY ET COLL
- The metabolic Basis of inherited Disease 2° edition.
- 22a - TARNOKY A ET COLL
- Nature 1970 , 225 , 742
- 23 - UNGARI S. ET LOPEZ V.
- Albuminémie double.Minerva ped. Vol 17 N° 6 - 288 à 291 - Fév.*1965
- 24 - WILLIAMS D.I.
- Bisalbuminémie avec une curieuse modification accrocyanique de la peau
- Proc.Poy.soc.Med. 53 n° 7 - 566 à 567 - 1960
- 25 - WURHMANN F.
- La double onde des albumines en tant qu'anomalie héréditaire des protéines
- sanguines. SCHW. Med. Wschr. 89 n° 6 - 150 à 152 - 1959.

